Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. Schwenkenbecher

# Vergleichende Untersuchungen über die Wertigkeit einiger Depotinsulinpräparate

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

**Hans-Walter Hebel**
appr. Arzt aus Gensungen.

Marburg 1939
Buchdruckerei Hermann Bauer in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg am 27. 2. 1939.

Referent: Dozent Dr. med. Kestermann

Korreferent: Professor Dr. Schwenkenbecher.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Der praktischen Anwendung des Insulins standen von Anfang an drei Dinge hindernd im Wege. Einmal war es die einzige Applikationsmöglichkeit durch die subcutane Injektion. Wie so häufig alle Injektionen werden auch von vielen Diabetikern die subcutanen Spritzen als lästig empfunden, namentlich deshalb, weil sie mit Regelmäßigkeit mehrmals täglich und zudem häufig für viele Jahre verabreicht werden müssen. Es wurde sofort nach der Entdeckung des Insulins nach einer Möglichkeit gesucht, das Insulin auch durch Inhalation, durch die Schleimhaut der Nase (Schnupfpulver), des Mundes (perlingual) und des Magen-Darmkanales, sowie durch die äußere Haut zu verabreichen. Aber alle diese Versuche schlugen fehl. Man suchte nun nach einer Möglichkeit, die mehrfachen Spritzen pro Tag herabzusetzen. Es mußte also ein Insulin geschaffen werden, das langsamer resorbiert wird, und das in so großer Menge gegeben werden kann, daß der Insulinbedarf für den ganzen Tag gedeckt ist. Ein solches Präparat müßte also eine Depotwirkung haben. Dem bisher gebräuchlichen, wasserlöslichen Insulin haftet aber der Mangel an, daß es schnell resorbiert und dem Körper stoßartig zugeführt wird. Diese Wirkungsweise ist unphysiologisch. Ein Depotinsulin würde wegen seiner langsameren Resorption den physiologischen Verhältnissen mehr entsprechen.

Die ersten Versuche ein Insulinpräparat mit Depotwirkung herzustellen wurden von Campbell und Mitarbeitern im Jahre 1923 unternommen. Campbell spritzte die erforderliche Insulinmenge zusammen mit einer 20%-igen Gummiarabicumlösung. Es stellte sich aber heraus, daß die Depotwirkung nur sehr gering und die Resorptionsgeschwindigkeit recht ungleichmäßig war. 1925 versuchten de Jongh und Laqueur durch Zusatz von Protaminen die Resorptionsgeschwindigkeit zu verlangsamen. Die Wirkung war aber nicht besser als bei dem nur mit Gummiarabicum versetzten Insulin. Bernhardt und Umber wollten 1926 dadurch eine Depotwirkung erzielen, daß sie dem Insulin ein Gemisch von Olivenöl, Myricin und Metacholesterin zusetzten. Die gleiche Depotmasse wurde im Lipensyl verwandt. (Chabanier, Lobo-Onell und Lelu sowie Umber). Beide Depotinsuline waren aber prak-

tisch nicht einwandfrei zu verwenden. Einmal war die Anwendung dadurch erschwert, daß es selbst auf 37° erwärmt noch recht dickflüssig und infolgedessen schlecht zu applizieren war. Ferner war auch der hypoglycämisierende Effekt zu ungleichmäßig. Namentlich die ungleichmäßige Resorption muß dafür verantwortlich gemacht werden, daß bei den auf diese Weise behandelten Diabetikern besonders schwere hypoglycämische Erscheinungen beobachtet wurden. H. C. Hagedorn, B. Norman Jensen, N. B. Krarup und I. Wodstrup Nielsen berichteten 1935 über ein neues Depotinsulin, das aus einer Insulin-Protamin-Kombination bestand. Auch dieses Depotinsulin entsprach aus den oben erwähnten Gründen ebenfalls nicht den Erwartungen. So mußte besonders bei den schwer Zuckerkranken das wasserlösliche Insulin allein in Anwendung bleiben. 1936 erschienen Arbeiten über das von den IG-Farben hergestellte „Insulin-Durante", dessen Grundlage ein salbenartiges Lipoidgemisch war. Katsch, Scholderer, Klatt sowie Umber und Störring erzielten mit dem „Insulin-Durante" eine Verringerung der täglichen Injektionen, sowie auch eine Stabilisierung der Blutzuckerkurve und somit eine geringere Neigung zu hypoglycämischen Erscheinungen. Die Dosierung war aber nicht einfach, außerdem mußten unverhältnismäßig große Dosen gegeben werden. 1934 hatte Vilh. Clausen gefunden, daß geringe Adrenalinzusätze die Resorption des Insulins wesentlich verlangsamten. Ueber klinische Erprobung eines so zusammengesetzten Depotinsulins berichten Wilh. Clausen und Lottrup, Joh. Clausen, sowie Andersen. Sie beobachteten zufriedenstellende Erfolge. Andere Ueberlegungen führten zu der Herstellung des „Deposulins". Hier wurde Insulin mit Hypophysenhinterlappenextrakt zusammengebracht. Schweers, Taeger und Danish waren mit den Erfolgen dieses Präparates zufrieden. Die theoretische Wirkung dieses Präparates ist aber noch nicht genügend geklärt. Man nimmt an, daß der Hypophysenhinterlappenextrakt infolge seines vasopressorischen Effektes die Resorptionsgeschwindigkeit an der Applikationsstelle verlangsamt, und daß gleichzeitig seine Wirkung auf das Pancreas und auf den Fettstoffwechsel den Stoffwechsel der Zuckerkranken im günstigen Sinne beeinflußt. Obwohl das Kombinationspräparat von Insulin mit Hypophysenhinterlappenextrakt angeblich gute Ergebnisse gezeitigt hat, hat man doch am meisten Insulin mit Kolloidsubstanzen zusammengebracht. In erster Linie waren das Eiweißkörper oder, wie bereits erwähnt, ihnen verwandte Stoffe. Besonders durch die Arbeiten Hagedorn's wurde auf diesem Wege erfolgreich weiter gearbeitet. Durch

Kombination von Insulin mit einem Monoprotamin, das man aus dem Sperma der Regenbogenforelle herstellte, erhielt man ein Präparat, welches eine ausgesprochene Depotwirkung zeigte. Da ferner durch die Untersuchungen Scott's bekannt war, daß kristallisiertes Zinkinsulinat ebenfalls nur langsam vom Körper aufgesaugt wird, wurde dem Protamin-Insulin noch Zink zugefügt. Das ausgefällte Insulinat bleibt bis zu zehn Stunden an der Applikationsstelle liegen. Der ph-Wert liegt bei 7,3. Hagedorn, Joslin, Wilder, Abramowitsch, Sprague, Lawrence, sowie Drysdale äußerten sich zustimmend über die praktische Brauchbarkeit des Präparates, letzterer auch bei Kindern. An unserer Klinik wurde die praktische Brauchbarkeit des Zink-Protamin-Insulins an einer größeren Anzahl von Kranken ausprobiert (Kestermann und Schleining). Es konnte von ihnen festgestellt werden, daß die blutzuckersenkende Wirkung nach 1—2 Stunden eintrat und nach 4 Stunden deutlich ausgeprägt war. Die Wirkung hielt 24 Stunden an und war oft nach 48 Stunden noch gut nachzuweisen. Es war oft möglich, wegen des einsparenden Effektes die Depotinsulinmenge schon nach einigen Tagen herabzusetzen. Wegen der gleichmäßigen Wirkungsweise des Depotinsulins wurde die Kohlehydratmenge gleichmäßig über den Tag verteilt. Eine verbleibende Restglycosurie konnte so häufig beseitigt werden, ohne daß die Insulinmenge heraufgesetzt werden mußte. Die Einstellung konnte mit der gleichen Anzahl von Einheiten vorgenommen werden wie beim wasserlöslichen Insulin. Es gelang bei schwer Zuckerkranken, 2—3 Injektionen wasserlöslichen Insulins durch eine einzige Depotinjektion zu ersetzen. Hypoglycämische Erscheinungen wurden bei 9 Diabetikern beobachtet, davon waren 7 Schwer- und 2 Leichtkranke. Die hypoglycämischen Reaktionen traten meistens vor dem Mittagessen oder nachts auf und stellten sich schleichend ein. Wegen der Gefahr der hypoglycämischen Reaktionen wird von Kestermann und Schleining gefordert, daß die Einstellung immer in der Klinik erfolgen soll, und daß häufige Nachkontrollen durchgeführt werden müssen, bis man über genügende Erfahrung mit dem neuen Präparat verfügt. Es wurde weiter festgestellt, daß nach komatösen Zuständen ohne weiteres von wasserlöslichem Insulin auf Zink-Protamin-Insulin übergegangen werden kann. Für die Behandlung des Komas selbst wird empfohlen, zunächst in der üblichen Weise mit wasserlöslichem Insulin zu beginnen und dann auf Depotinsulin überzugehen. Die Applikation des Depotinsulins bot keine Schwierigkeiten. An der Applikationssteelle wurden im allgemeinen keine Reizerscheinungen gesehen, nur

einmal kam es zu einer universellen Urticaria. Auch nach Veröffentlichung dieser Arbeit wurde an unserer Klinik das Zink-Protamin-Insulin „Novo“ mit gleich gutem Erfolge weiter gegeben. Da die Höchster Farbwerke und die Firma Brunnengräber in letzter Zeit Depotinsulinpräparate hergestellt haben, verglichen wir je ein Präparat dieser Firmen mit dem Zink-Protamin-Insulin „Novo“. Seit Ende 1937 untersuchten wir als erstes ein Präparat, dem kein Eiweiß als resorptionshemmendes Mittel zugesetzt worden war, sondern ein Farbstoff aus der Acridinreihe (Surfen = Bis-2-methyl-4-amino-chinolyl-6-carbamid-hydrochlorid). Das Präparat enthielt im ccm 40 Einheiten Insulin. Es ist eine homogene Suspension, die vor Gebrauch gut durchgeschüttelt werden muß. Man hatte also ein Präparat erhalten, von dem man erwarten konnte, daß es auch bei längerem Gebrauch keine Allergiegefahr in sich bergen würde. Die ersten Versuche mit dem Surfeninsulin befriedigten nicht. Es war wohl die Insulinwirkung vorhanden, aber die Depotwirkung war zu ungleichmäßig. Erst das Präparat, das uns von den Höchster Farbwerken unter dem Namen HS 10 zur Verfügung gestellt wurde, schien die gestellten Erwartungen zu erfüllen. Da wir inzwischen über genügend Erfahrungen mit dem Zink-Protamin-Insulin „Novo“ verfügten, konnten wir dieses zum Maßstabe für die Bewertung des HS 10 nehmen. Zu den Vergleichsuntersuchungen wurden nur solche Patienten herangezogen, deren Stoffwechsellage stabil war, bei denen also Insulinbedarf und tolerierte Brotmenge feststanden. Die Patienten wurden zunächst einige Tage bei Zink-Protamin-Insulin und dann eine Zeit lang bei HS 10 beobachtet, oder in umgekehrter Reihenfolge untersucht. Ich lasse auszugsweise einige Krankengeschichten folgen, die meine Beobachtungen, die ich bei insgesamt 15 Diabetikern machen konnte, widerspiegeln.

1) H. A. ♂ 56 Jahre.

Seit 1932 zuckerkrank, seitdem auch diabetische Gangrän am linken Fuß. 1933 diabetisches Koma. In der Klinik Einstellung auf 2 mal 30 Einheiten wasserlöslichen Insulins und 90 g Brot. Diät wurde nur mangelhaft eingehalten. Anfang November 37 wurde Patient auf 30 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo“ eingestellt. Dazu bekam er 100 g Brot. Bei dieser Einstellung ging es dem Patienten gut, auch besserte sich seine Gangrän am Fuß, sie wurde kleiner und trockener. Bei der Wiederaufnahme im Februar 38 war Patient zuckerfrei bei 30 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo“ und 100 g Brot. Am 13. 3. 38 wurde ein Blutzuckertagesprofil gemacht:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 13. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 175 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 135 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 135 „ |
| 14. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 170 „ |

Am 20. 2. 38 wurde Patient auf 30 Einheiten HS 10 umgestellt, alle sonstigen Bedingungen wurden belassen. Am 6. und 7. 3. 38 bekam ich folgendes Blutzuckertagesprofil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 155 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 125 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 135 „ |
| 7. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 160 „ |

Dieses Profil zeigt, daß dem HS 10 eine gleichmäßig protrahierte Wirkung zukommt, und daß es bis zu 24 Stunden blutzuckersenkend wirkt. Die gleiche Wirkung konnte ich auch bei den anderen Patienten beobachten. Das HS 10 verhält sich bei diesem Kranken in Bezug auf die blutzuckersenkende Wirkung genau so wie Zink-Protamin-Insulin „Novo". Ferner blieb auch bei Benutzung von HS 10 die Aglycosurie und Anaceturie bestehen. Die Verteilung der Kohlehydrate und die Dosierung sind für HS 10 die gleichen wie für Zink-Protamin-Insulin „Novo".

2) B. Fr. ♂ 60 Jahre.

Seit 1917 asthmatisch. Seit 1929 zuckerkrank. Zunächst nur diätetisch behandelt, dann aber der Klinik zur Einstellung zugewiesen. Patient war ohne Insulin zuckerfrei bis 1931. Nach einer langwierigen fieberhaften Bronchitis verschlechterte sich sein Zustand immer mehr, im Urin trat wieder stärker Zucker auf. Patient wurde neu eingestellt und war bei 2 mal 30 Einheiten wasserlöslichem Insulin mit 100 g Brot zuckerfrei. Anfang Mai 1938 hatte Patient eine Wunde an der Hand, die schlecht zuheilte. Bei der Aufnahme am 18. 5. 38 4,6% (132 g pro 24 Std.) Zucker im Urin. Nüchternblutzucker 340 mg%. Aceton- und Acetessigsäureprobe schwach positiv. Nach einigen Tagen ist Patient bei 50 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo" mit 200 g Brotwerten zuckerfrei. Am 27. 5. 38 ergibt sich folgendes Blutzuckertagesprofil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 27. 5. | morgens nüchtern | 8 h | 140 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 155 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 190 „ |
| 28. 5. | morgens nüchtern | 8 h | 135 „ |

Am selben Tage wurde HS 10 in der gleichen Dosierung

gegeben. Am 1. 6. 38 wurde das nächste Blutzuckertagesprofil gemacht:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. 6. | morgens nüchtern | 8 h | 155 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 190 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 210 „ |
| 2. 6. | morgens nüchtern | 8 h | 140 „ |

Bei diesem Patienten zeigen beide Profile einen protrahierten Verlauf der Blutzuckertageskurve mit einem Anstieg in den Abendstunden. Beim Zink-Protamin-Insulin erscheint hier die Wirkung stärker und frühzeitiger als beim HS 10. Die Blutzuckerwerte liegen bei Verwendung von HS 10 durchschnittlich um 20 mg% höher als beim Zink-Protamin-Insulin, so daß man bei diesem Kranken auf eine bessere Wirkung des Zink-Protamin-Insulins „Novo" schließen dürfte.

3) E. K. ♂ 26 Jahre.

Früher Verdacht auf Tuberkulose. Zuckerkrank seit Oktober 1934. War mehrfach in der Klinik. Zunächst wurde er mit 3 mal 30 Einheiten und 100 g Brot eingestellt. Später konnte dann auf 2 mal 30 Einheiten zurückgegangen und 50 g Brot zugelegt werden. Patient war mit Unterbrechungen arbeitsfähig. Am 12. 2. 38 erneute Kliniksaufnahme. Geringe Zuckerausscheidung im Urin. Aceton- und Acetessigsäureprobe positiv. Blutzuckernüchternwert 215 mg%. Der Patient wurde von wasserlöslichem Insulin auf HS 10 umgestellt. Bei 50 Einheiten war noch ein Rest von 0,3% (6 g pro 24 Std.) Zucker im Urin. Da Patient schon immer zu hypoglycämischen Reaktionen geneigt hatte, wurde dieser Rest belassen. Am 16. 2. 38 wurde folgendes Profil gemacht:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 16. 2. | morgens nüchtern | 8 h | 215 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 170 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 155 „ |
| 17. 2. | morgens nüchtern | 8 h | 230 „ |

Patient wurde jetzt auf 50 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo" umgestellt. Im Urin fanden sich weiter geringe Mengen Zucker. Am 21. 2. 38 wird ein neues Profil angelegt:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 21. 2. | morgens nüchtern | 8 h | 230 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 200 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 165 „ |
| 22. 2. | morgens nüchtern | 8 h | 220 „ |

Beide Depotinsuline nivellierten bei dem Patienten die Blutzuckerkurve in gleich starker Weise. Bei HS 10 setzte hier

die Wirkung etwas schneller ein, auch lag die Blutzuckerkurve bei HS 10 etwas niedriger als bei Zink-Protamin-Insulin „Novo".

4) F. H. ♂ 66 Jahre.

Früher nie ernstlich krank gewesen. Im März 38 bekam Patient einen schlecht heilenden Furunkel. Der Hausarzt stellte Zucker fest und überwies den Patienten der Klinik. Am 9. 4. 38 3,3% (66 g pro 24 Stunden) Zucker im Urin. Probe auf Aceton und Acetessigsäure waren angedeutet positiv. Blutzuckernüchternwert 210 mg%. Bei 40 Einheiten Zink-Protamin-Insulin mit 200 g Brotwerten fanden sich nach einigen Tagen nur noch Spuren Zucker im Urin. Diese wurden belassen, um der Gefahr von hypoglycämischen Schocks vorzubeugen. Jetzt Anaceturie. Am 15. 4. wurde Patient auf 40 Einheiten HS 10 umgestellt und am 20. 4. 38 das erste Blutzuckertagesprofil gemacht:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 20. 4. | morgens nüchtern | 8 h | 125 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 115 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 120 „ |
| 21. 4. | morgens nüchtern | 8 h | 125 „ |

Am gleichen Tage Umstellung auf Zink-Protamin-Insulin. Am 25. 4. wurde ein neues Profil angelegt:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 25. 4. | morgens nüchtern | 8 h | 140 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 115 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 120 „ |
| 26. 4. | morgens nüchtern | 8 h | 125 „ |

Bei diesem Patienten zeigten beide Depotinsuline fast die gleiche Wirkung. Die Blutzuckerkurven decken sich nahezu vollständig.

5) H. Ch. ♂ 49 Jahre.

Als Kind Scharlach mit Nierenentzündung, sonst immer gesund. Wahrscheinlich schon seit längerer Zeit zuckerkrank. Der Hausarzt stellte zum erstenmal im März 1938 Zucker fest, als Patient mit allgemeinem Krankheitsgefühl zu ihm kam. Am 12. 3. 38 hatte Patient 3,1% (65 g pro 24 Std.) Zucker im Urin. Die Proben auf Aceton und Acetessigsäure waren positiv. Blutzuckernüchternwert 190 mg%. Zunächst bekam Patient wasserlösliches Insulin und zwar 2 mal 30 Einheiten. Dann wurde das wasserlösliche Insulin durch 60 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo" ersetzt, dazu erhielt er eine Diät mit 100 g Brot. Der Urinzuckergehalt ging nur sehr

langsam zurück, verschwand dann aber vollständig. Am 18. 3. wurde auf HS 10 übergegangen. Am 22. 3. 38 erstes Profil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 22. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 215 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 205 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 165 „ |
| 23. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 195 „ |

Jetzt bekam Patient statt 60 Einheiten HS 10 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo". Am 29. 3. 38 folgendes Profil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 29. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 200 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 170 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 110 „ |
| 30. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 180 „ |

Beide Präparate zeigten einen starken blutzuckersenkenden Einfluß. Hier wirkte Zink-Protamin-Insulin stärker senkend als HS 10, auch war der Einfluß schneller nachweisbar.

6) P. J. ♂ 47 Jahre.

Eine Schwester des Patienten ist zuckerkrank. Er selbst sei immer gesund gewesen. Im August 1937 erkrankte er an Diabetes mellitus. Am 1. 6. 38 Aufnahme in die Klinik. Im Urin 3,2% (70 g pro 24 Std.) Zucker. Proben auf Aceton und Acetessigsäure negativ. Blutzuckernüchternwert 250 mg%. Bei 30 Einheiten HS 10 mit 150 g Brot sank dann der Zuckergehalt im Urin ab und blieb bei etwa 1% stehen. Dieser Rest wurde belassen. Am 9. 6. erstes Profil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9. 6. | morgens nüchtern | 8 h | 170 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 183 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 185 „ |
| 10. 6. | morgens nüchtern | 8 h | 165 „ |

Jetzt ersetzte ich 30 Einheiten HS 10 durch 30 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo". Am 14. 6. zweites Profil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 14. 6. | morgens nüchtern | 8 h | 180 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 170 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 155 „ |
| 15. 6. | morgens nüchtern | 8 h | 190 „ |

Beide Präparate boten eine gute Nivellierung der Blutzuckerkurve. Zink-Protamin-Insulin „Novo" zeigt auch hier wieder eine stärker senkende Wirkung als HS 10 bei den Tageswerten, der Urinzucker verschwand jetzt völlig. Die Blutzuckernüchternwerte lagen auch hier bei HS 10 etwas niedriger als bei Zink-Protamin-Insulin „Novo".

7) R. E. ♀ 62 Jahre.

1921 Unterleibsoperation. Mehrfach „offene" Beine. 1937 Staroperation. Nach der Operation wurde Zucker festgestellt. Am 4. 3. 38 Aufnahme in die Klinik. Im Urin 1,8% (15 g pro 24 Std.) Zucker. Aceton- und Acetessigsäureprobe positiv. Blutzuckernüchternwert 175 mg%. Mit 60 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo" bei 150 g Brot sank der Urinzuckergehalt ab. Ab 17. 3. statt Zink-Protamin-Insulin „Novo" HS 10 in gleicher Menge. Im Urin war jetzt kein Zucker mehr nachzuweisen. Am 21. 3. erstes Blutzuckertagesprofil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 21. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 135 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 95 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 115 „ |
| 22. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 115 „ |

Jetzt Umstellung auf 60 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo". Am 25. 3. zweites Blutzuckertagesprofil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 25. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 160 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 120 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 105 „ |
| 26. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 155 „ |

Hier lag bei HS 10 die Blutzuckerkurve niedriger als bei Zink-Protamin-Insulin „Novo". Die blutzuckersenkende Wirkung war bei beiden Präparaten gut.

8) E. W. ♀ 47 Jahre.

Als junges Mädchen bleichsüchtig. 1927 Unterleibsoperation (Prolaps). Nach dieser Operation wurde bei der Patientin Zucker festgestellt. Der Hausarzt behandelte sie zunächst mit Diät und Synthalin-B. Die Patientin war dabei arbeitsfähig und fühlte sich wohl. Seit 36 bekam sie vom Hausarzt strengere Diät und Insulinspritzen. Sie wurde zur Einstellung der Klinik überwiesen. Bei der Aufnahme am 15. 3. 38 im Urin 0,2% (2 g täglich) Zucker. Proben auf Aceton und Acetessigsäure angedeutet positiv. Blutzuckernüchternwert 185 mg%. Frau W. erhielt eine Diät mit 100 g Brot bei 20 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo". Nach zwei Tagen wurde sie auf die gleiche Menge HS 10 umgestellt. Am 21. 3. 38 Blutzuckertagesprofil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 21. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 150 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 160 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 135 „ |
| 22. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 135 „ |

Jetzt bekam die Patientin wieder täglich 20 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo". Am 26. 3. neues Profil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 26. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 140 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 160 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 155 „ |
| 27. 3. | morgens nüchtern | 8 h | 140 „ |

Beide Präparate senkten den Blutzuckerspiegel deutlich. HS 10 wirkte noch etwas stärker als Zink-Protamin-Insulin „Novo", auch schien seine Wirkung bei dieser Kranken länger anzuhalten als die des Zink-Protamin-Insulins „Novo".

Im Folgenden möchte ich Beobachtungen bei zwei Kranken anführen, bei denen von vorn herein nur HS 10 gegeben wurde.

S. Th. ♀ 53 Jahre.

Die Mutter hatte einen Altersdiabetes. Patientin hatte 9 normale Geburten. 1917 Gallensteinleiden. 1918 Blutsturz. 1934 Gelenkrheumatismus. Vermehrtes Durstgefühl hatte Patientin angeblich schon seit zwei Jahren. Zum ersten Male wurde Mitte Mai 38 Zucker bei ihr festgestellt. Sie wurde dann der Klinik zur Einstellung überwiesen. Bei der Aufnahme am 9. 6. 38 fanden sich im Urin 1,8% (13 g täglich) Zucker. Aceton- und Acetessigsäureprobe negativ. Blutzuckernüchternwert 230 mg%. Die Patientin erhielt eine Diät mit 100 g Brot und dazu bekam sie 20 Einheiten HS 10. Nach drei Tagen war Aglycosurie erreicht, Blutzucker auf 150 mg% abgesunken. Am 15. 6. folgendes Blutzuckertagesprofil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 15. 6. | morgens nüchtern | 8 h | 150 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 150 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 170 „ |
| 16. 6. | morgens nüchtern | 8 h | 145 „ |

Irgendwelche hypoglycämische Erscheinungen wurden nicht beobachtet. Frau S. nahm während ihres achttägigen Klinikaufenthaltes um über 1 kg an Körpergewicht zu und fühlte sich immer wohl. Das Blutzuckertagesprofil zeigte, daß der Blutzuckerspiegel in zufriedenstellenderweise nivelliert wurde. Aglycosurie wurde schnell, nämlich innerhalb von drei Tagen, erreicht.

Bl. A. ♀ 58 Jahre.

1934 zum erstenmale Zucker im Urin festgestellt. In der Folgezeit ging es ihr gut. Sie aß nur wenig Brot und keine Kartoffeln. Anfang April 38 cystopyelitische Beschwerden, die nicht recht ausheilen wollten. Außerdem nahm die

Sehkraft stark ab. Die Augenklinik stellte eine diabetische Kataraktbildung fest und überwies die Patientin der Klinik zur Einstellung. Bei der Aufnahme am 30. 4. 38 3,7% (37 g/24 Std.) Zucker im Urin. Aceton- und Acetessigsäureprobe negativ. Blutzuckernüchternwert 270 mg%. Bei 30 Einheiten HS 10 und einer Diät mit 100 g Brot wurde innerhalb von drei Tagen Aglycosurie erreicht. Da leichte hypoglycämische Erscheinungen auftraten, wurde auf 20 Einheiten heruntergegangen, und da die Patientin zuckerfrei blieb, konnte die Insulinmenge auf 15 Einheiten herabgesetzt werden. Am 16. 5. 38 folgendes Blutzuckertagesprofil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 16. 5. | morgens nüchtern | 8 h | 150 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 120 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 130 „ |
| 17. 5. | morgens nüchtern | 8 h | 150 „ |

Während ihres Aufenthaltes in der Klinik nahm Frau Bl. 2 kg an Körpergewicht zu und fühlte sich immer wohler. Das Blutzuckerprofil zeigte eine gute Nivellierung des Blutzuckerspiegels.

Die erwähnten Kranken vermögen zu zeigen, daß auch eine Einstellung mit HS 10 allein ohne weiteres vorgenommen werden kann.

Nun seien Beobachtungen bei zwei Kranken mitgeteilt, bei denen ich das Deposulin (Brunnengräber) verwandte. Deposulin ist, wie schon erwähnt, ein Kombinationspräparat von Insulin mit Hypophysenhinterlappenextrakt.

G. A. ♀ 49 Jahre.

1911 Nierenbeckenentzündung, sonst immer gesund. Im Dezember 1937 wurde anläßlich einer Betriebsuntersuchung bei ihr Zucker festgestellt. Sie wurde daraufhin der Klinik zur Einstellung zugewiesen. Bei der Aufnahme am 13. 1. 38 5,5% (40 g/24 Std.) Zucker im Urin. Keine Acetonurie. Blutzuckernüchternwert 230 mg%. Die Patientin bekam 20 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo“ bei 100 g Brot. Nach drei Tagen war der Nüchternblutzucker auf 200 mg% abgesunken, im Urin fanden sich noch 0,7% (9 g/24 Std.) Zucker. Jetzt bekam sie 30 Einheiten. Dabei zeigten sich bei ihr aber einmal kurz vor dem Mittagessen und einmal in der Nacht langsam sich einstellende hypoglycämische Erscheinungen, die sich in Schwitzen und Herzklopfen äußerten. Da sich die Toleranz aber in den nächsten Tagen erheblich besserte, konnte nach einiger Zeit zu einer rein diätetischen Behandlung übergegangen werden.

Es zeigte sich, daß auch das Deposulin einen blutzuckersenkenden Effekt hatte, und daß dieser über den ganzen Tag anhielt. Die hypoglycämische Reaktion in der Nacht beweist, daß die Wirkung ebenso wie bei den andern Depotinsulinen protahiert verläuft.

W. V. ♂ 64 Jahre.

Früher nie ernstlich krank gewesen. Seit zwei Jahren zuckerkrank, trotz mangelhaft eingehaltener Diät war er aber immer arbeitsfähig. Seit Dezember 37 aber zunehmende Verschlechterung. Bei der Aufnahme am 3. 1. 38 im Urin 1,8% (13 g in 24 Std.) Zucker. Die Proben auf Aceton und Acetessigsäure waren angedeutet positiv. Nüchternblutzuckerwert 250 mg%. Bei 30 Einheiten Zink-Protamin-Insulin „Novo" und 100 g Brot hat Patient nur noch geringe Spuren Zucker im Urin, diese werden belassen, um hypoglycämischen Reaktionen vorzubeugen. Der Patient wurde dann auf Deposulin umgestellt. Am 17. 1. 38 folgendes Blutzuckertagesprofil:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 17. 1. | morgens nüchtern | 8 h | 175 mg% |
| | vor dem Mittagessen | 12 h | 155 „ |
| | vor dem Abendessen | 18 h | 190 „ |
| 18. 1. | morgens nüchtern | 8 h | 180 „ |

Der Urinzuckergehalt war wieder auf 0,5% (5 g 24 Std.) gestiegen. Der hypoglycämisierende Effekt war bei weitem nicht stark wie wir es beim Zink-Protamin-Insulin „Novo" sahen.

Bei einer dritten Patientin fiel der Blutzuckerspiegel auf Deposulin überhaupt nicht ab, der Urinzuckergehalt wurde kaum beeinflußt.

## Zusammenfassung.

Die dargelegten Beobachtungen lassen erkennen, daß es ohne weiteres möglich ist, wasserlösliches Insulin durch das Depotinsulin HS 10 zu ersetzen und damit die Zahl der Spritzen auf eine einzige am Tage zu beschränken. Ein Uebergang von Zink-Protamin-Insulin „Novo" auf HS 10 bringt keine Störungen mit sich. Die Tagesblutzuckerprofile lassen erkennen, daß manchmal bei Zink-Protamin-Insulin-Behandlung die Mittags- und Abendblutzuckerwerte stärker herabgesetzt werden als bei Behandlung mit HS 10. Beide Präparate hatten aber im Allgemeinen annähernd den gleichen Einfluß auf die Blutzuckerkurve. Dreimal beobachtete ich hypoglycämische Erscheinungen bei HS 10-Behandlung. Jedesmal traten lang-

sam stärker werdendes Zittern, Unruhe, Kopfschmerzen, Herzklopfen und Schwitzen auf. Das Auftreten von hypoglycämischen Erscheinungen war hier als Toleranzsteigerung aufzufassen. Wir konnten dann auch mit HS 10 die Kranken mit einer geringeren Einheitenzahl zuckerfrei halten. Eitrige Hautaffektionen heilten auch unter der Behandlung mit HS 10 schnell ab. Es ist durchaus denkbar, daß bei derartigen eitrigen Komplikationen eine Behandlung mit Depotinsulin günstiger wirken kann als eine solche mit wasserlöslichem Insulin. Der Abwehrmechanismus des Körpers kann vermutlich durch eine dauernd wirksame Insulinierung ganz anders als durch eine vorübergehende, schockartige beeinflußt werden.

Die von Beckert und anderen beobachteten Infiltrationen konnten bei unseren Kranken bisher nicht beobachtet werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das HS 10 die gleiche gute blutzuckersenkende Wirkung zeigt wie das Zink-Protamin-Insulin „Novo". Auch bei ihm kann die Dosierung wie mit wasserlöslichem Insulin vorgenommen werden. Es ist ebenfalls geeignet zur sofortigen Einstellung. Wegen der erst langsam einsetzenden Wirkung muß es ebenfalls etwa eine Stunde vor der ersten Mahlzeit gegeben werden. Die Gefahr der hypoglycämischen Reaktionen ist nicht größer als bei Behandlung mit Zink-Protamin-Insulin „Novo". Sie ist aber immerhin größer als bei Behandlung mit wasserlöslichem Insulin. Die Einstellung hat auch hier am besten in der Klinik zu erfolgen und ist durch häufige Nachkontrollen zu prüfen. Vorteil bietet HS 10 gegenüber dem Zink-Protamin-Insulin insofern, als es praktisch frei ist von allergiebildenden Stoffen, und daß zu seiner Herstellung keine schwierig zu beschaffenden Rohprodukte gehören. Dem steht aber gegenüber, daß von manchen Autoren Infiltrationen an der Injektionsstichstelle beobachtet wurden. Beim Zink-Protamin-Insulin wurden Infiltrationen praktisch nicht gesehen. Durch eine richtige Injektionstechnik und eine eventuelle Aenderung des Surfengehaltes wird aber dieser Nachteil des HS 10 in hohem Grade auszuschalten sein. Dank seiner Zusammensetzung und der gleichmäßig guten Wirkung rangiert das HS 10 mit an erster Stelle unter den zur Zeit vorhandenen Depotinsulinen.

---

Am Schluß meiner Arbeit habe ich die angenehme Pflicht Herrn Professor Dr. Schwenkenbecher für die Ueberlassung des Themas und Uebernahme des Referates, sowie Herrn Dozenten Dr. Kestermann für seine Unterstützung zu danken.

## Literatur.


Beckert: M. M. W. 1938. Nr. 41.
Bernhardt u. Strauch: Z. f. klin. Med. 104. 1926.
Campbell: Lancet 1923. 777.
Elliot P. Joslin: Journ. A. M. A. Vol. 109. Nr. 7:
Falta: Klin. W. 1937. Nr. 47.
Gigon: Med. Kl. 1937. Nr. 30.
Hagedorn, Jensen, Krarup und Wodstrup: J. amer. med. Assoc. 106. 177. 1936.
Himsworth: British Medical Journal 1927. March. 13.
Katsch, Scholderer und Klatt: Z. f. klin. Med. 129. 1936.
Kestermann und Schleining: Z. f. klin. Med. Bd. 133. 1938.
Schweers: Klin. W. 1937, 392.
Umber und Störring: Klin. W. 1936. 1710.
Umber, Störring und Föllmer: Klin. W. 1938. Nr. 13. S. 443 und Dtsch. med. W. 1938. Nr. 29. S. 1025:

# Lebenslauf.

Am 30. Januar 1912 wurde ich als Sohn des Pfarrers Ludwig Hebel in Gensungen und dessen Ehefrau Rosa geb. Möller geboren. In Gensungen besuchte ich die Grundschule, danach in Felsberg eine Privatschule. 1927 trat ich in Höxter in das dortige Königs-Wilhelm-Realgymnasium ein. Hier bestand ich 1932 meine Reifeprüfung. Im Sommersemester 1932 begann ich in Kiel mein Medizinstudium. Im Wintersemester 1933/34 kam ich nach Marburg. Im Sommer 1934 bestand ich hier mein Physikum. Bis auf das Sommersemester 1936, das ich in Hamburg verbrachte, war ich bis zum Staatsexamen in Marburg. Hier bestand ich am 18. Dezember 1937 mein medizinisches Staatsexamen. Die ersten 6 Monate meines praktischen Jahres war ich an der Medizinischen Klinik der Universität Marburg. Während der zweiten Hälfte des praktischen Jahres arbeitete ich am Pathologischen Institut der Universität Marburg. Während eines Monates nahm ich an einem Lehrgang der Deutschen Aerzteschaft in Alt-Rehse teil.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Kiel: Benninghoff, v. Buddenbroock, Diels, Höber, Rausch v. Traubenberg;

in Marburg: Göppert, Kutscher, Baur †, Boeminghaus, Freudenberg, Grüter, Habs, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Pfannenstiel, Ruete, Schrader, Schwenkenbecher, Uffenorde, Vérse;

in Hamburg: Brütt, Bürger-Prinz, Degkwitz, Heinemann, Konjetzny, Mühlens, Wittmaack.